

Received: 10.10.2018
Accepted: 21.03.2019
Published: 8.07.2019

Właściwości triterpenów z lakownicy lśniącej – *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst

Properties of *Ganoderma lucidum* triterpenes

Ewa Seweryn, Anna Ziała, Andrzej Gamian

Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław, Polska

Streszczenie

Ganoderma lucidum (Fr.) Karst jest stosowana w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM) jako preparat zapewniający długowieczność i zdrowie. Farmakologiczne działanie tego grzyba szczegółowo poznano, o czym świadczy umieszczenie *G. lucidum* w American Herbal Pharmacopeia. *G. lucidum* zawiera wiele bioaktywnych komponentów, takich jak: triterpeny, polisacharydy, peptydoglikany, flawonoidy, sterole, kwasy tłuszczowe i nukleotydy. Grzyby o zastosowaniu medycznym są szeroko używane w zwalczaniu wielu chronicznych chorób. Stwierdzono, że frakcja triterpenów jest odpowiedzialna za większość właściwości farmakologicznych i skuteczność terapeutyczną *G. lucidum*.

W artykule przedstawiono właściwości farmakologiczne triterpenów ze szczególnym uwzględnieniem aktywności antyoksydacyjnej, antynowotworowej, antyzapalnej, przeciwcukrzycowej i ochronnej wobec wątroby.

Słowa kluczowe:

Ganoderma lucidum • triterpeny • właściwości farmakologiczne

Summary

Ganoderma lucidum has been used for promoting longevity and health in traditional Chinese medicine (TCM) in Asian countries. Its pharmacological effects are widely known, as indicated by its inclusion in the American Herbal Pharmacopoeia. It was found that *G. lucidum* contains several bioactive compounds, including triterpenes, polysaccharides, peptidoglycans, flavonoids, sterols, fatty acids and nucleotides. It is well-known medicinal mushroom that has been widely used for the treatment of several chronic diseases. It has been reported that triterpenes are responsible for the major medicinal properties and demonstrated therapeutic efficiency of *G. lucidum*.

The present review mainly focuses on the pharmacological properties of the triterpenes underlying antioxidative, anticancer, anti-inflammatory, antidiabetes and hepatoprotective activities.

Keywords:

Ganoderma lucidum • triterpenes • pharmacological properties

GICID 01.3001.0013.2790
DOI: 10.5604/01.3001.0013.2790
Word count: 2467
Tables: –
Figures: 5
References: 67

Adres autorki: mgr inż. Anna Ziąła, Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej, ul. Chałubińskiego 10, 50-368 Wrocław; e-mail: anna.ziala@umed.wroc.pl

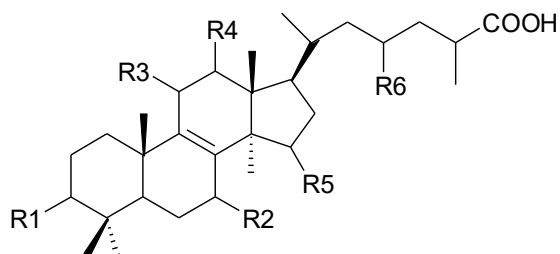
WSTĘP

Mikoterapia jest powszechnie stosowaną metodą leczniczą w medycynie Dalekiego Wschodu. Polega na stosowaniu ekstraktów, wyciągów i preparatów pozyskiwanych z grzybów. Frakcje te zawierają aktywne komponenty, takie jak: polisacharydy, polifenole, glikozydy, saponiny, triterpeny, sterole, nukleotydy, minerały i inne związki czynne, które wykazują różne działanie farmakologiczne [8, 43]. Przebadano ponad 300 gatunków grzybów o właściwościach leczniczych. Jednym z powszechnie stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej jest grzyb *Ganoderma lucidum*. W krajach azjatyckich jest on traktowany jako nutraceutyk, którego regularne spożywanie dostarcza sił witalnych oraz wydłuża życie człowiekowi. W Polsce *G. lucidum* (lakownica lśniąca) jest objęta ochroną gatunkową. W naturalnych warunkach rośnie na drzewach liściastych, a zwłaszcza na dębach. Jednak występuje niezwykle rzadko w przyrodzie, toteż do celów naukowych używa się preparaty pozyskane z upraw hodowlanych. Współczesne badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły różnorodność działań farmakologicznych tego grzyba, łącznie z potencjalnym traktowaniem chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, cukrzyca czy HIV [46]. Dzięki rozwojowi nowoczesnych technik separacji i oczyszczania zidentyfikowano aktywne związki występujące w *G. lucidum*. Głównymi, bioaktywnymi związkami są triterpeny, polisacharydy, nukleotydy, kwasy tłuszczowe, glikoproteiny, sterole, steroidy, białka, mikroelementy, witaminy z grupy B (B₁, B₂, B₆) oraz inozytol [60]. Naukowcy skupili się na dwóch aktywnych frakcjach, polisacharydowej i triterpenowej. Polisacharydy (głównie glukany i glikoproteiny) wykazują właściwości antynowotworowe, chronią komórki przed wolnymi rodnikami oraz zniszczeniem przez czynniki mutagenne [4]. Triterpeny (kwasy ganoderowe, alkohole ganoderowe i ich pochodne) o strukturze zbliżonej do hormonów steroidowych wykazują szeroki zakres właściwości antynowotworowych [17]. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami oraz badaniami przedklinicznymi zarówno polisacharydy, jak i triterpeny tworzą frakcje o obiecujących, antynowotworowych, zróżnicowanych mechanizmach działania [3]. Obie te frakcje występują w bardzo różnych proporcjach w ekstraktach z *G. lucidum*, zależnie od gatunku, uprawy, czy sposobie otrzymywania wyciągów. Najwięcej triterpenów zawierają spory *G. lucidum* w porównaniu do innych części tego grzyba [41].

TRITERPENY

Triterpeny z *G. lucidum* są jedną z głównych, aktywnych frakcji biologicznych, które mają właściwości prozdrowotne. Triterpeny składają się z sześciu jednostek izoprenowych i są podklasą terpenów. Izoprenowe

podjednostki mogą występować w formie liniowej lub struktury pierścieniowej. Podstawowy wzór kwasu ganoderowego przedstawiono na rycinie 1, w którym podstawniki od R₁ do R₆ to grupy hydroksylowe, karboksylowe czy ketonowe. Determinują one podtypy kwasów i ich właściwości biochemiczne.



Ryc. 1. Ogólny wzór strukturalny kwasu ganoderowego, zawierającego cztery jednostki cykliczne oraz dwie linearne jednostki izoprenowe [44]

W *G. lucidum* zidentyfikowano ponad 140 kwasów ganoderowych, które tworzą mieszaniny frakcji triterpenowych [66]. Do ekstrakcji triterpenów używa się rozpuszczalników organicznych, takich jak metanol, etanol, chloroform lub ich mieszaniny. W wyniku ekstrakcji wodnych otrzymuje się pełne wyciągi, zawierające również frakcje polisacharydowe [26]. Ekstrakty triterpenów są mieszaniną ponad 150 różnych związków o znanej budowie chemicznej, z czego ponad połowa jest charakterystyczna dla *G. lucidum* [7]. Mieszaninę triterpenów można uzyskać w postaci ekstraktu triterpenów zwykle występujących w tym gatunku oraz w postaci frakcji wzbogaconej triterpenów. Takie frakcje zawierają znaczne ilości jednego ze związków triterpenowych. Niektóre frakcje wzbogacone triterpenów zawierają znaczne ilości kwasów lucidenowych, które wykazują działanie immunostymulujące na komórki [7]. Mieszaniny takie są bardzo aktywne i modulują różnymi sposobami szlaki sygnałowe w komórkach nowotworowych [16]. Jednym z działań triterpenów jest hamowanie proliferacji komórek nowotworowych, które są w fazie G1 cyklu komórkowego [44]. Inny mechanizm polega na inhibicji kinazy białkowej C przez triterpeny i uniemożliwienie przejścia komórkom z fazy G2 do fazy M cyklu komórkowego. Stwierdzono również, że triterpeny z *G. lucidum* hamują proliferację komórek ludzkiej linii nowotworu sutka przez regulację negatywną czynnika jądrowego NF-κB [29]. W innych badaniach wykazano, że triterpeny modulują fosforylację kinaz aktywowanych mitogenami, co również doprowadza do zahamowania czynników jądrowego NF-κB oraz transkrypcyjnego [57]. Niektóre kwasy ganoderowe wykazują także działanie apoptotyczne w wyniku interakcji z białkami

proapoptotycznymi komórek nowotworowych [66]. Opisane badania potwierdzają szeroki zakres działania triterpenów na poziomie komórkowym. Wykazują właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne, antydiabetyczne, antyalergiczne, anti-HIV, antyhistaminowe, przeciwnowotworowe oraz ochraniające wątrobę, redukujące cholesterol i hamujące agregację płytek krwi [2]. Triterpeny z *G. lucidum* ze względu na znaczące właściwości farmakologiczne, znalazły zastosowanie w preparatach leczniczych oraz kosmetycznych.

WŁAŚCIWOŚCI ANTYOKSYDACYJNE I PRZECIWZAPALNE TRITERPENÓW

Wolne rodniki są generowane nieustannie w układach biologicznych jako produkty uboczne metabolizmu podczas licznych reakcji utlenień i redukcji. Organizm ludzki zawiera naturalne mechanizmy obrony oraz naprawy uszkodzeń spowodowanych przez wolne rodniki, ale często jest on niewystarczający aby ochronić dany organ czy tkankę przed całkowitym zniszczeniem. Nadmierne wytwarzanie reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu, np. anionorodnik ponadtlenkowy, nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy czy tlenek azotu, odgrywają główną rolę w rozwoju i postępie chorób związanych z oksydacyjnym stresem. Są to choroby XXI w., do których należą: choroby niedokrwienne serca, cukrzyca, arterioskleroza, marskość wątroby, choroby Alzheimera, Parkinsona i nowotwory [19, 54]. Wiele badań *in vitro* i *in vivo* wskazuje, że triterpeny mają aktywność antyoksydacyjną przez wymiatanie wolnych rodników i indukują wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych [2, 32, 49, 50, 53]. W wyniku przeprowadzonych badań *in vitro* i *in vivo* udowodniono, że ekstrakty triterpenowe z *G. lucidum* są aktywne antyoksydacyjnie nie tylko wobec reaktywnych form tlenu, ale również wobec stabilnych rodników: 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl (DPPH⁺) i 2,2-azynobis (3-etylobenzotiazolino-6-sulfonian) (ABTS⁺) [49]. Podawane myszom wodne ekstrakty z owocników *G. lucidum* wpływały na wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GPX), katalazy (CAT) i oksygenazy hemowej we krwi i wątrobie [61]. Ekspresja wymienionych enzymów antyoksydacyjnych jest pod kontrolą czynnika transkrypcyjnego Nrf 2 (nuclear erythroid 2-related factor), który reaguje na wszelkie zmiany statusu redoks komórki [15, 31]. W warunkach fizjologicznych występuje w cytoplazmie w postaci stałego kompleksu z białkiem sensorowym – Keap 1. W fazie aktywacji jako wolny czynnik jest przenoszony do jądra komórkowego, gdzie łączy się z elementem odpowiedzi antyoksydacyjnej (ARE), w wyniku czego utrzymuje wewnątrzkomórkową homeostazę redox [67]. Ekstrakt etanolowy z *G. lucidum* wpływa na wzrost ekspresji i fosforylacji czynnika Nrf 2, co indukuje ekspresję oksygenazy hemowej-1 (HO-1) w mysich mioblastach [33]. Stwierdzono również, że ekstrakt zawierający triterpeny z *G. lucidum* podawany myszom w karmie spowodował wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz glutationu w analizowanych homogenatach z wątroby i mózgu tych

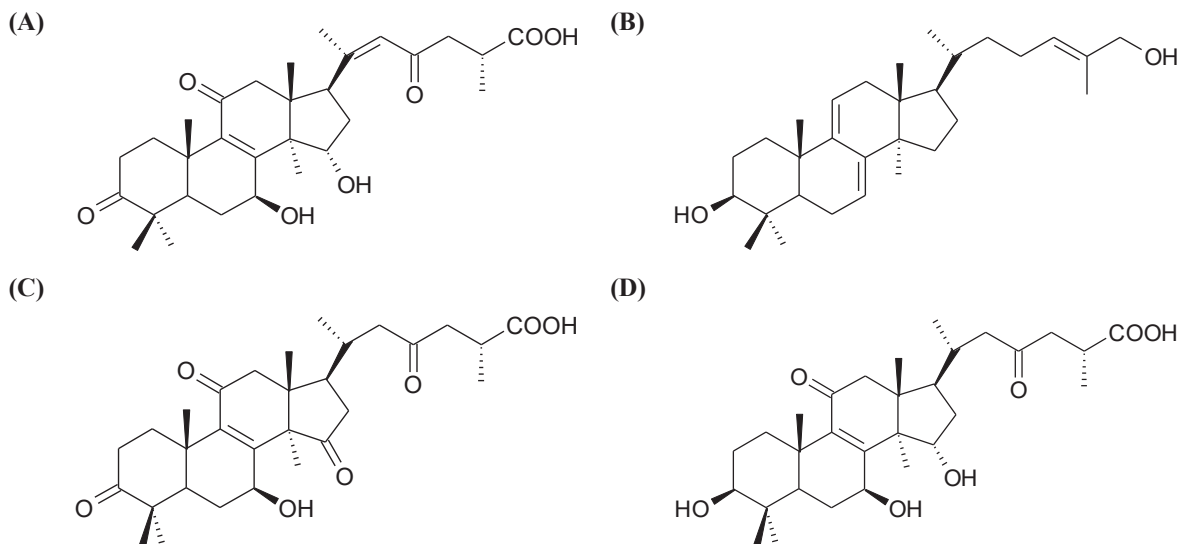
zwierząt [48]. Frakcje terpenowe z podwyższoną ilością kwasów ganoderowych A, B, C i D oraz kwasu lucydenowego B wykazywały większą aktywność antyoksydacyjną w teście *in vitro* [7].

WŁAŚCIWOŚCI ANTYDIABETYCZNE TRITERPENÓW

Ekstrakty z *G. lucidum* są powszechnie stosowane w krajach Azji Wschodniej jako toniki wzmacniające dobre samopoczucie, witalność, kondycję zdrowotną i długowieczność [17]. Niedawne badania wielu zespołów naukowych udowodniły również zdolność ekstraktów z *G. lucidum* do obniżenia stężenia glukozy we krwi [55]. Antydiabetyczne działanie tego grzyba było intensywnie badane *in vivo*. Okazało się, że wodny ekstrakt, podawany doustnie szczurom redukowało znacząco stężenie glukozy we krwi oraz obniżało poziom insuliny [21]. Wykazano również, że ganoderol B otrzymany z owocni *G. lucidum* jest silnym inhibitorem α -glukozydazy, enzymu obecnego w jelicie cienkim [12]. Glukozydaza jest odpowiedzialna za rozkład dwucukrów oraz wielocukrów do cukrów prostych. Inhibitory α -glukozydazy, hamując rozkład wiązań α -glikozydowych, zmniejszają wchłanianie glukozy do krwi, obniżając glikemię po posiłkach. Okazało się również, że ganoderol B jest aktywniejszy inhibitorowo wobec α -glukozydazy niż powszechnie stosowana akarboza [12]. Ten sam zespół naukowy porównał struktury 19 triterpenów z *G. lucidum* oraz sprawdził ich aktywność wobec α -glukozydazy [10]. Na podstawie wyników tych badań stwierdzono, że grupy hydroksylowe przy węglach 3 i 11 oraz karboksylowe w łańcuchach bocznych tych związków są istotne dla własności inhibitorowych wobec α -glukozydazy (ryc. 2) [10]. W przebiegu neuropatii cukrzycowej dochodzi do nadmiernego gromadzenia się sorbitolu w komórkach tkanki nerwowej. Sorbitol jest metabolitem pośrednim w przemianie glukozy do fruktozy pod wpływem reduktazy aldozowej. Fatmawati i wsp. stwierdzili również, że ekstrakt metanolowy z *G. lucidum* wykazuje najsilniejsze właściwości inhibitorowe wobec reduktazy aldozowej spośród 17 grzybów jadalnych, stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej [11, 13]. W ekstrakcie tym zidentyfikowano kwasy ganoderowe, które różnią się grupami hydroksylowymi przy węglach, trzecim, siódmym, jedenastym i piętnastym, co też wpływa na ich właściwości inhibitorowe (ryc. 2) [14].

WŁAŚCIWOŚCI TRITERPENÓW CHRONIĄCE WĄTROBĘ

Ganoderma lucidum jest używana w formulacji parafarmaceutyków, stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej od czasów starożytnych. Leki te miały i mają do dnia dzisiejszego zastosowanie w prewencji oraz zwalczaniu takich chorób, jak neurastenia, bezsenność, anoreksja, hipercholesterolemia, nadciśnienie, choroba wieńcowa serca i chroniczne zapalenie wątroby [47]. Sprawdzone cytoochronny wpływ frakcji triterpenów z *G. lucidum* na komórkach ludzkich nowotworu wątroby (HepG2), traktowanych wodoronadtlenkiem tert-butylu (TBHP) [62]. Linia



Ryc. 2. Wzory strukturalne kwasu ganoderowego A (A), kwasu ganoderowego B (B), kwasu ganoderowego C1 (C) i kwasu ganoderowego C2 (D), wykazujących inhibicję α -glukozydazy i reduktazy aldozowej [40]

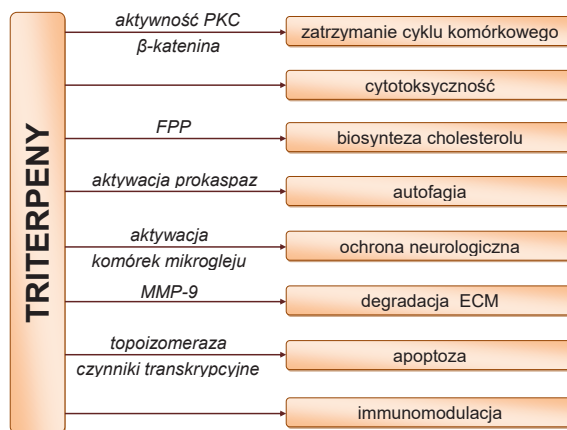
komórkowa HepG2 jest często używana w badaniach toksykologicznych, w celu testowania nowych leków czy wpływu naturalnych substancji. Komórki tej linii wykazują podobne cechy morfologiczne i biochemiczne, jak prawidłowe hepatocyty. Użyty w tym badaniu TBHP jest metabolizowany do wolnych rodników, które zapoczątkowują peroksydację lipidów, prowadzącą do oksydacyjnego zniszczenia komórek. Sprawdzenie toksyczności TBHP i protekcyjnego działania triterpenów z *G. lucidum* mierzy się poziomem aktywności aminotransferaz wątrobowych, dehydrogenazy mleczanowej oraz stanu redoks komórek [62]. Z prowadzonych badań wynika, że toksyczność indukowana przez TBHP zmniejszała się wraz z wzrastającym stężeniem triterpenów dodawanych do hodowli komórkowej. Zespół prowadzący te badania stwierdził, że frakcja triterpenowa z *G. lucidum* hamuje peroksydację lipidów błon komórkowych oraz utrzymuje też glutation w postaci zredukowanej [62].

DZIAŁANIE ANTYNOWOTWOROWE TRITERPENÓW

Wybrane triterpeny pochodzące z *Ganoderma lucidum* wykazują działanie przeciwnowotworowe, zarówno w badaniach *in vitro* prowadzonych na różnych typach nowotworowych linii komórkowych, jak również w badaniach *in vivo*. Mechanizmy aktywności ekstraktów triterpenów z *G. lucidum* opierają się głównie na zahamowaniu proliferacji przez regulację i zatrzymanie cyklu komórkowego komórek nowotworowych w danej fazie oraz na inicjacji procesu apoptozy w wyniku zwiększenia ekspresji białek proapoptycznych lub zmniejszenia ekspresji białek antyapoptycznych (ryc. 3) [2]. Ponadto, triterpeny z *G. lucidum* mogą inicjować proces autofagii oraz niszczenie DNA komórek nowotworowych, a także mogą wpływać na

zwiększenie odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza, wzrost stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych oraz zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na działanie wybranych substancji cytotoksycznych, np. doksorubicyny lub cisplatyny [6]. Zahamowanie proliferacji obserwuje się w różnych typach nowotworowych linii komórkowych m.in. mysiej białaczki limfocytowej L1210, nowotworu płuc Lewisa LLC [52], ludzkiego nowotworu piersi MDA-MB-123 [29] i MCF-7 [25], ludzkiego nowotworu stercza PC-3 [30], ludzkich nowotworów płuc 95-D [51], szyjki macicy HeLa [36] oraz wątroby PLC/PRF/5 i KB [35].

Wu i wsp. [60] podzielili mieszaniny triterpenów z *G. lucidum* na dwie podgrupy: ekstrakty z *G. lucidum* zawierające



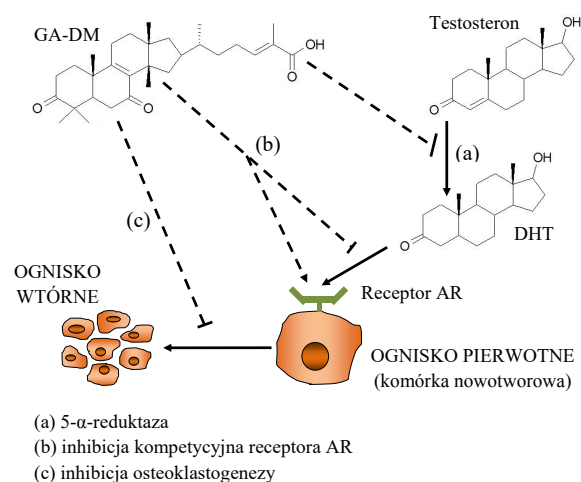
Ryc. 3. Mechanizmy aktywności triterpenów z *Ganoderma lucidum* (ECM – macierz zewnątrzkomórkowa; FPP – pirofosforan farnezyli; MMP-9 – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9; PKC – kinaza białkowa C) [18]

triterpeny (GLCTs) oraz ekstrakty z *G. lucidum* wzbogacone w triterpeny (GLETs). GLCTs hamują proliferację różnych typów ludzkich komórek nowotworowych, głównie przez zatrzymanie cyklu komórkowego w danej fazie i apoptozę, a szczegółowy wpływ GLCTs na kaskady sygnałowe zależy od typu linii komórkowej oraz metody terapeutycznej. Badania przeprowadzone w grupie 26 linii komórkowych ludzkich nowotworów hematologicznych (np. HL-60, U937, RPMI8226) wykazały wpływ GLCTs na zatrzymanie cyklu komórkowego przy przejściu z fazy G2 do M oraz na inicjację procesu apoptozy [60]. Podobnie jak GLCTs, GLETs wpływają na proces zahamowania proliferacji komórek nowotworowych przez regulację cyklu komórkowego i uniemożliwienie przejścia do następujących po sobie faz cyklu oraz przez apoptozę. Zaobserwowano również, iż GLETs mogą inicjować powstawanie uszkodzeń DNA w komórkach ludzkiego nowotworu piersi w wyniku inhibicji enzymów zaangażowanych w syntezę DNA oraz odpowiedzialnych za integralność genomu, obecnych w komórkach nowotworowych [60]. Wpływ aktywności cytotatycznej GLETs zaobserwowano w różnych typach nowotworowych linii komórkowych, m.in. mysich makrofagów nowotworowych RAW264.7 (zmiana zatrzymania cyklu komórkowego przy przejściu między fazami G0/G1 na zatrzymanie cyklu komórkowego przy przejściu między fazami G2/M) [9], ludzkiego drobnokomórkowego nowotworu płuc H69 (zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie S) [45], ludzkiego gruczolakoraka jelita grubego HT-29 [22] oraz ludzkiego nowotworu piersi MCF-7 (zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1) [25].

Kwas ganoderowy DM (GA-DM) hamuje proliferację oraz wykazuje działanie antymetastatyczne na linii komórkowej różnych typów nowotworów. Wpływa na zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1, inicjuje proces apoptozy oraz degradację DNA komórek ludzkiego nowotworu piersi MCF-7 [59]. Chemiczna struktura GA-DM jest analogiczna do struktury androgenu lub estrogeny, co pozwala regulować receptory androgenowe (AR) lub estrogenowe (ER) i zatrzymać proliferację linii komórkowej ludzkiego złośliwego nowotworu stercza PC3 [37]. Prawdopodobny mechanizm aktywności GA-DM przedstawiono na ryc. 4. W badaniach na komórkach czerniaka zaobserwowano, iż GA-DM wzmacnia proces prezentacji antygeny oraz rozpoznawanie komórek przez glikoproteinę CD4+ obecną na powierzchni limfocytów T [23]. Kwas ganoderowy A (GA-A) wpływa na zatrzymanie proliferacji linii komórkowej ludzkiego nowotworu piersi przez inhibicję czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF-κB, a także zwiększa wrażliwość komórek ludzkiego nowotworu wątroby na działanie cisplatyny w wyniku aktywacji czynnika transkrypcyjnego STAT3 przez fosforylację [28, 64]. Kwas ganoderowy D (GA-D) hamuje proliferację linii komórkowej HeLa zatrzymując cykl komórkowy przy przejściu z fazy G2 do fazy M oraz inicjuje proces apoptozy [65]. Selektywne działanie cytotoksyczne na linii komórkowej białaczki oraz nowotworu piersi wykazują kwas ganoderowy Jc (GA-Jc) oraz ganoderol F, natomiast kwas ganoderowy E (GA-E) przejawia aktywność cytotoksyczną względem komórek ludzkiego nowotworu wątroby [63]. Kwas ganoderowy Mf (GA-Mf) i kwas

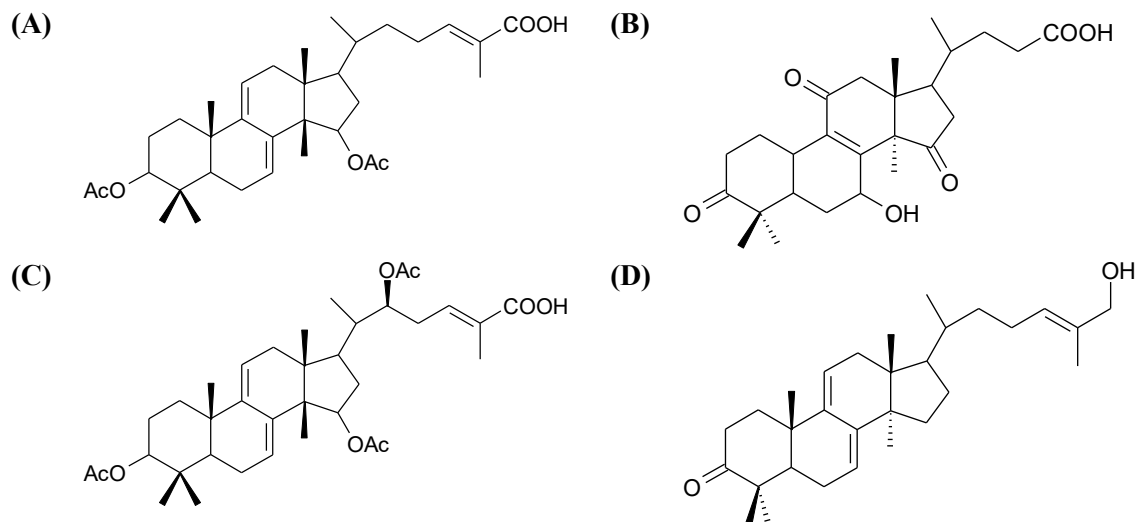
ganoderowy S (GA-S) są parą izomerów strukturalnych, które inicjują proces apoptozy za pośrednictwem mitochondriów oraz zatrzymują cykl komórkowy, ograniczając zdolność komórek nowotworowych do proliferacji, w przypadku linii komórkowej HeLa [38].

DZIAŁANIE ANTYMETASTATYCZNE TRITERPENÓW



Ryc. 4. Proponowany mechanizm działania GA-DM względem linii komórkowej ludzkiego złośliwego nowotworu stercza. Inhibicja 5- α -reduktazy zapobiega przekształceniu testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). W prawidłowym szlaku sygnałowym DHT przyłącza się do AR. Oprócz wstrzymania syntezy DHT, może dojść do inhibicji kompetycyjnej receptora AR i zamiast DHT przyłączony zostanie GA-DM, co spowoduje zatrzymanie proliferacji oraz zainicjuje apoptozę komórki nowotworowej. Możliwe jest również zahamowanie procesu przerzutowania nowotworu stercza do kości przez GA-DM w wyniku inhibicji osteoklastogenezy [30]

Podczas transformacji nowotworowej część komórek nabywa cechy fenotypu złośliwego, co zwiększa ich predyspozycję do tworzenia ognisk wtórnych. Powstawanie przerzutów jest procesem wieloetapowym i bardzo złożonym, którego przebieg zależy od zdolności komórek nowotworowych do adhezji, migracji, proteolizy macierzy międzykomórkowej oraz angiogenezy [58]. Etanolowe ekstrakty z *G. lucidum* zmniejszają inwazyjność komórek nowotworowych przez wzmocnienie połączeń ścisłych (barierowych) w zdrowych tkankach oraz inhibicję metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej komórek nowotworowych w przypadku komórek ludzkiego nowotworu żołądka [39]. Ponadto, inicjują polimeryzację aktyny oraz działanie kompleksów przylegania ogniskowego (przyleganie płytek krwi), co przyczynia się do zahamowania migracji komórek ludzkiego nowotworu pęcherza moczowego [27]. Badania prowadzone przez Li i wsp. wykazały, iż kwasy ganoderowe GLK z *G. lucidum* wpływają na regulację szlaku sygnałowego NF-κB, a także cykliny D1, MMP-9, VEGF oraz c-Myc, co powoduje zatrzymanie wzrostu masy nowotworowej i procesu angiogenezy w komórkach ludzkiego nowotworu piersi [34]. Ekstrakt z *G. lucidum* wpływa



Ryc. 5. Wzory strukturalne kwasu ganoderowego Me (A), kwasu ganoderowego T (B), kwasu lucydenowego B (C) oraz ganoderolu A (D) [3, 20, 24]

również na zmniejszenie ekspresji wybranych genów (*VIL2*, *HRAS*, *MCAM*, *FN1*) pośredniczących w procesie przerzutowania nowotworu piersi do płuc [42].

Prowadzone są również badania nad działaniem antymetastatycznym poszczególnych triterpenów z *G. lucidum* m.in. kwasów ganoderowych i lucydenowych. Zaobserwowano, iż kwas ganoderowy Me (GA-Me) (ryc. 5A) oraz kwas ganoderowy T (GA-T) (ryc. 5B) w znacznym stopniu zmniejszają ekspresję genów premetastatycznych (np. aktywator plazminogenu typu urokinazy (uPA)), co zatrzymuje proces przerzutowania komórek nowotworu płuc Lewisa LLC i ludzkiego nowotworu jelita grubego HCT-116 [5]. Kwas lucydenowy B (ryc. 5C) wykazuje działanie antymetastatyczne wobec komórek ludzkiego nowotworu wątroby HepG2 przez ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF-κB, w wyniku zmniejszenia ekspresji MMP-9 [56]. Natomiast wzbogacony w ganoderol A (ryc. 5D) ekstrakt z *G. lucidum* zmniejsza zdolności do migracji i adhezji w komórkach ludzkiego nowotworu piersi o dużym potencjale przerzutowania, przez zatrzymanie przekazywania sygnałów w kaskadzie sygnałowej FAK-Src-paksylina [60].

PODSUMOWANIE

Wyniki wielu badań wskazują, że triterpeny z *G. lucidum* wydają się pomocne w terapii konwencjonalnej wielu schorzeń ze względu na szczególne właściwości antyoksydacyjne i antyzapalne. Natomiast badania działań antynowotworowych i antymetastatycznych triterpenów mogą spowodować rozwój bezpiecznych i skutecznych czynników chemoprewencyjnych o naturalnym pochodzeniu. Jednak suplementacja ekstraktami pochodzenia naturalnego niesie ze sobą też potencjalne ryzyko interakcji z podawanymi lekami. Okazuje się, że aktywne biokomponenty *G. lucidum* mogą działać immuno modująco w organizmie, czego przykładem są choroby autoimmunologiczne, w czasie trwania których, nie powinno się wspomagać ekstraktami z *G. lucidum* [1]. Natomiast, pacjenci zażywający antykoagulanty, chemioterapeutyki oraz substraty cytochromu P450 powinni zrezygnować całkowicie z suplementacji frakcjami z *G. lucidum*, ponieważ istnieje ryzyko krwotoków, wzrasta zdolność antyoksydacyjna osocza oraz możliwość zahamowania enzymów układu cytochromu P450 [1]. Wymienione zalecenia świadczą o tym, że dogłębne poznanie mechanizmów regulacyjnych triterpenów będzie istotne w ich ewentualnym zastosowaniu.

PIŚMIENICTWO

[1] American Herbal Pharmacopoeia, American Herbal Pharmacopoeia and therapeutic compendium: Reishi Mushroom. American Herbal Pharmacopoeia, Scotts Valley 2006.

[2] Bishop K.S., Kao C.H., Xu Y., Glucina M.P., Paterson R.R., Ferguson L.R.: From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals. *Phytochemistry*, 2015; 114: 56-65

[3] Boh B.: *Ganoderma lucidum*: a potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs. *Recent Pat. Anti-cancer Drug Discov.*, 2013; 8(3): 255-87

[4] Boh B., Berovic M., Zhang J., Zhi-Bin L.: *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol. Annu. Rev.*, 2007; 13: 265-301

- [5] Chen N., Liu J., Zhong J.: Ganoderic acid Me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *J. Pharmacol. Sci.*, 2008; 108(2): 212–6
- [6] Cheng S., Sliva D.: *Ganoderma lucidum* for cancer treatment: We are close but still not there. *Integr. Cancer Ther.*, 2015; 14(3): 249–57
- [7] Cör D., Knez Ž., Hrnčič K.: Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: a review. *Molecules*, 2018; 23(3): 649–70
- [8] De Silva D.D., Rapior S., Fons F., Bahkali A.H., Hyde K.D.: Medicinal mushrooms in supportive cancer therapies: an approach to anticancer effects and putative mechanisms of action. *Fungal Diversity*, 2012; 55: 1–35
- [9] Dudhgaonkar S., Thyagarajan A., Sliva D.: Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *Int. Immunopharmacol.*, 2009; 9(11): 1272–80
- [10] Fatmawati S., Kondo R., Shimizu K.: Structure-activity relationships of lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* as α -glucosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013; 23(21): 5900–3
- [11] Fatmawati S., Kurashiki K., Takeno S., Kim Y.U., Shimizu K., Sato M., Imaizumi K., Takahashi K., Kamiya S., Kaneko S., Kondo R.: The inhibitory effect on aldose reductase by an extract of *Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.*, 2009; 23(1): 28–32
- [12] Fatmawati S., Shimizu K., Kondo R.: Ganoderol B: a potent α -glucosidase inhibitor isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Phytomedicine*, 2011; 18(12): 1053–5
- [13] Fatmawati S., Shimizu K., Kondo R.: Inhibition of aldose reductase in vitro by constituents of *Ganoderma lucidum*. *Planta Med.*, 2010; 76(15): 1691–3
- [14] Fatmawati S., Shimizu K., Kondo R.: Structure-activity relationships of ganoderma acids from *Ganoderma lucidum* as aldose reductase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011; 21(24): 7295–7
- [15] Gęgotek A., Skrzydlewska E.: Białka CNC w fizjologii i patologii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 729–43
- [16] Gill B., Sharma P., Kumar R., Kumar S.: Misconstrued versatility of *Ganoderma lucidum*: a key player in multi-targeted cellular signaling. *Tumour Biol.*, 2016; 37(3): 2789–2804
- [17] Gill B.S., Kumar S., Navgeet: Triterpenes in cancer: significance and their influence. *Mol. Biol. Rep.*, 2016; 43(9): 881–96
- [18] Gill B.S., Navgeet, Kumar S.: *Ganoderma lucidum* targeting lung cancer signaling: A review. *Tumour Biol.*, 2017; 39: 1–10
- [19] Gutowicz M.: Wpływ reaktywnych form tlenu na ośrodkowy układ nerwowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 104–13
- [20] Hajjaj H., Macé C., Roberts M., Niederberger P., Fay L.B.: Effect of 26-oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and their activity as cholesterol synthesis inhibitors. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2005; 71(7): 3653–8
- [21] Hikino H., Konno C., Mirin Y., Hayashi T.: Isolation and hypoglycemic activity of ganoderans A and B, glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med.*, 1985; 51(4): 339–40
- [22] Hong K.J., Dunn D.M., Shen C.L., Pence B.C.: Effects of *Ganoderma lucidum* on apoptic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells. *Phytother. Res.*, 2004; 18(9): 768–70
- [23] Hossain A., Radwan F.F., Doonan B.P., God J.M., Zhang L., Bell D.P., Haque A.: A possible cross-talk between autophagy and apoptosis in generating an immune response in melanoma. *Apoptosis*, 2012; 17(10): 1066–78
- [24] Hsu C.L., Yu Y.S., Yen G.C.: Lucidenic acid B induces apoptosis in human leukemia cells via a mitochondria-mediated pathway. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56(11): 3973–80
- [25] Hu H., Ahn N.S., Yang X., Lee Y.S., Kang K.S.: *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int. J. Cancer*, 2002; 102(3): 250–3
- [26] Huie C.W., Di X.: Chromatographic and electrophoretic methods for Lingzhi pharmacologically active components. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2004; 812(1–2): 241–57
- [27] Jang K.J., Son I.S., Shin D.Y., Yoon H.M., Choi Y.H.: Anti-invasive activity of ethanol extracts of *Ganoderma lucidum* through tightening of tight junctions and inhibition of matrix metalloproteinase activities in human gastric carcinoma cells. *J. Acupunct. Meridian Stud.*, 2011; 4(4): 225–35
- [28] Jiang J., Grieb B., Thyagarajan A., Sliva D.: Ganoderic acids suppress growth and invasive behavior of breast cancer cells by modulating AP-1 and NF- κ B signaling. *Int. J. Mol. Med.*, 2008; 21(5): 577–84
- [29] Jiang J., Slivova V., Harvey K., Valachovicova T., Sliva D.: *Ganoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signalling. *Nutr. Cancer*, 2004; 49: 209–16
- [30] Johnson B.M., Doonan B.P., Radwan F.F., Haque A.: Ganoderic acid DM: An alternative agent for the treatment of advanced prostate cancer. *Open Prost. Cancer J.*, 2010; 3: 78–85
- [31] Krysztosiak A., Krajka-Kuźniak V.: Kiedy obrona staje się niebezpieczna – czynnik transkrypcyjny Nrf2 a nowotwory. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2015; 69: 140–52
- [32] Kuok Q.Y., Yeh C.Y., Su B.C., Hsu P.L., Ni H., Liu M.Y., Mo F.E.: The triterpenoids of *Ganoderma tsugae* prevent stress-induced myocardial injury in mice. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2013; 57(10): 1892–6
- [33] Lee Y.H., Kim J.H., Song C.H., Jang K.J., Kim C.H., Kang J.S., Choi Y.H., Yoon H.M.: Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* augments cellular anti-oxidant defense through activation of Nrf2/HO-1. *J. Pharmacopuncture*, 2016; 19(1): 59–69
- [34] Li F., Wang Y., Wang X., Li J., Cui H., Niu M.: Ganoderic acids suppress growth and angiogenesis by modulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012; 50(10): 712–21
- [35] Lin C., Tome W., Won S.J.: Novel cytotoxic principles of Formosan *Ganoderma lucidum*. *J. Nat. Prod.*, 1991; 54(4): 998–1002
- [36] Lin X., Yuan J., Chung C., Chen X.: Antitumor activity of the sporoderm – broken germinating spores of *Ganoderma lucidum*. *Cancer Lett.*, 2002; 182(2): 155–61
- [37] Liu R.M., Li Y.B., Zhong J.J.: Cytotoxic and proapoptotic effects of novel ganoderic acid derivatives on human cervical cancer cells in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, 2012; 681(1–3): 23–33
- [38] Liu R.M., Zhong J.J.: Ganoderic acid Mf and S induce mitochondria mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. *Phytomedicine*, 2011; 18(5): 349–55
- [39] Lu Q.Y., Jin Y.S., Zhang Q., Zhang Z., Heber D., Go V.L., Li F.P., Rao J.Y.: *Ganoderma lucidum* extracts inhibit growth and induce actin polymerization in bladder cancer cells in vitro. *Cancer Lett.*, 2004; 216(1): 9–20
- [40] Ma H.T., Hsieh J.F., Chen S.T.: Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 2015, 114: 109–13
- [41] Min B.S., Nakamura N., Miyashiro H., Bae K.W., Hattori M.: Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their inhibitory activity against HIV-1 protease. *Chem. Pharm. Bull.*, 1998; 46(10): 1607–12
- [42] Minn A.J., Gupta G.P., Siegel P.M., Bos P.D., Shu W., Giri D.D., Viale A., Olshen A.B., Gerald W.L., Massague J.: Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 2005; 436(7050): 518–24
- [43] Phan C., David P., Naidu M., Wong K., Sabaratnam V.: Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite and mechanism. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 2015; 35(3): 355–68
- [44] Radwan F.F., Perez J.M., Haque A.: Apoptotic and immune resto-

ration effects of ganoderic acids define a new prospective for complementary treatment of cancer. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2011; 53: 004

[45] Sadava D., Still D.W., Mudry R.R., Kane S.E.: Effect of *Ganoderma* on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Lett.*, 2009; 277(2): 182–9

[46] Sanodiya B.S., Thakur G.S., Baghel R.K., Prasad G.B., Bisen P.S.: *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2009; 10(8): 717–42

[47] Sharif S., Shahid M., Mushtaq M., Akram S., Rashid A.: Wild mushrooms: a potential source of nutritional and antioxidant attributes with acceptable toxicity. *Prev. Nutr. Food Sci.*, 2017; 22(2): 124–30

[48] Smina T.P., Joseph J., Janardhanan K.K.: *Ganoderma lucidum* total triterpenes prevent γ -radiation induced oxidative stress in Swiss albino mice in vivo. *Redox Rep.*, 2016; 21(6): 254–61

[49] Smina T.P., Mathew J., Janardhanan K.K., Devasagayam T.P.: Antioxidant activity and toxicity of total triterpenes isolated from *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst occurring in South India. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2011; 32(3): 438–46

[50] Stojković D.S., Barros L., Calhella R.C., Glamočlija J., Cirić A., van Griensven L.J., Soković M., Ferreira I.C.: A detailed comparative study between chemical and bioactive properties of *Ganoderma lucidum* from different origins. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 2014; 65(1): 42–7

[51] Tang W., Liu J.W., Zhao W.M., Wei D.Z., Zhong J.J.: Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sci.*, 2006; 80(3): 205–11

[52] Tomasi S., Lohéziec-Le Devehat F., Sauleau P., Bezivin C., Boustie J.: Cytotoxic activity of methanol extracts from Basidiomycete mushroom on murine cancer cell lines. *Pharmazie*, 2004; 59(4): 290–3

[53] Tung N.T., Cuong T.D., Hung T.M., Lee J.H., Woo M.H., Choi J.S., Kim J., Ryu S.H., Min B.S.: Inhibitory effect on NO production of triterpenes from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013; 23(5): 1428–32

[54] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39(1): 44–84

[55] Vitak T., Yurkiv B., Wasser S., Nevo E., Sybirna N.: Effect of medicinal mushrooms on blood cells under conditions of diabetes mellitus. *World J. Diabetes*, 2017; 8(5): 187–201

[56] Weng C.J., Chau C.F., Hsieh Y.S., Yang S.F., Yen G.C.: Lucidenic acid inhibits PMA-induced invasion of human hepatoma cells through inactivating MAPK/ERK signal transduction pathway and reducing

binding activities of NF- κ B and AP-1. *Carcinogenesis*, 2008; 29(1): 147–56

[57] Weng C.J., Yen G.C.: The in vitro and in vivo experimental evidences disclose the chemopreventive effects of *Ganoderma lucidum* on cancer invasion and metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*, 2010; 27(5): 361–9

[58] Wiśniewski M.S., Wiśniewski M.: Mechanizmy przerzutowania i molekularne marker progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 453–470

[59] Wu G.S., Song Y.L., Yin Z.Q., Guo J.J., Wang S.P., Zhao W.W., Chen X.P., Zhang Q.W., Lu J.J., Wang Y.T.: Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRC-paxillin cascade pathway. *PLoS One*, 2013; 8(10): e76620

[60] Wu G.S., Guo J.J., Bao J.L., Li X.W., Chen X.P., Lu J.J., Wang Y.T.: Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* – a review. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2013; 22(8): 981–92

[61] Wu H., Tang S., Huang Z., Zhou Q., Zhang P., Chen Z.: Hepatoprotective effects and mechanisms of action of triterpenoids from Lingzhi or Reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) on α -amanitin-induced liver injury in mice. *Int. J. Med. Mushrooms*, 2016; 18(9): 841–50

[62] Wu J.G., Kan Y.J., Wu Y.B., Yi J., Chen T. Q., Wu J.Z.: Hepatoprotective effect of ganoderma triterpenoids against oxidative damage induced by *tert*-butyl hydroperoxide in human hepatic HepG2 cells. *Pharm. Biol.*, 2016; 54(5): 919–29

[63] Wu T.S., Shi L.S., Kno S.C.: Cytotoxicity of *Ganoderma lucidum* triterpenes. *J. Nat. Prod.*, 2001; 64(8): 1121–2

[64] Yao X., Li G., Xu H., Lu C.: Inhibition of the JAK-STAT3 signaling pathway by ganoderic acid A enhances chemosensitivity of HepG2 cells to cisplatin. *Planta Med.*, 2012; 78(16): 1740–8

[65] Yue Q.X., Cao Z., Guan S.H., Liu X.H., Tao L., Wu W.Y., Li Y.X., Yang P.Y., Liu X., Guo D.A.: Proteomics characterization of the cytotoxicity mechanism of ganoderic acid D and computer-automated estimation of the possible drug target network. *Mol. Cell. Proteomics*, 2008; 7(5): 949–61

[66] Yue Q.X., Song X.Y., Ma C., Feng L.X., Guan S.H., Wu W.Y., Yang M., Jiang B.H., Liu X., Cui Y.J., Guo D.A.: Effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum* on protein expression profile of HeLa cells. *Phytomedicine*, 2010; 17(8–9): 606–13

[67] Zhang Y., Gordon G.B.: A strategy for cancer prevention: stimulation of the Nrf2-ARE signaling pathway. *Mol. Cancer Ther.*, 2004; 3(7): 885–93

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.